

Fachinformation

(Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Sirdalud MR 6 mg - Kapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Kapsel enthält 6 mg Tizanidin als Hydrochlorid
 116,6 mg Saccharose

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapseln

Weisse, opake Kapseln mit grauem Aufdruck „Sirdalud“ und „6mg“

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Spastizität infolge neurogener Störungen wie Multiple Sklerose, chronische Myelopathie, degenerative Rückenmarkserkrankungen, apoplektischer Insult und infantile Zerebralparese.

Schmerzhafte Muskelspasmen

- bei statischen und funktionellen Störungen im Bereich der Wirbelsäule (z.B. Zervikal- und Lumbalsyndrome wie Tortikollis oder Lumbago)
- postoperativ, z.B. nach Eingriffen wegen Diskushernie oder Osteoarthritis der Hüfte

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Kapseln werden unzerkaut mit reichlich Flüssigkeit eingenommen.

Die Dosierung soll dem individuellen Bedarf des Patienten angepasst werden.

Spastizität infolge neurogener Störungen:

Es empfiehlt sich, mit einer Initialdosis von 1 x 1 Kapsel zu 6 mg täglich zu beginnen. Im Bedarfsfall kann die Tagesdosis schrittweise in halbwochentlichen oder wöchentlichen Intervallen um 1 Kapsel zu 6 mg erhöht werden. Die übliche Dosierung beträgt 1 x 6 - 24 mg täglich.

Die klinische Erfahrung hat gezeigt, dass 1 x 12 mg täglich für die meisten Patienten die optimale Dosierung darstellt und nur in seltenen Fällen 24 mg notwendig sind.

Eine Maximaldosis von 36 mg pro Tag sollte nicht überschritten werden.

Schmerzhafte Muskelspasmen:

1 x 1 Kapsel zu 6 mg vor dem Schlafengehen.

Dosierung bei Leber- oder Nierenfunktionsstörungen:

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance < 25 ml/Min.) oder Leberfunktionsstörung ist die Dosis entsprechend den Erfordernissen anzupassen. Dazu steht Sirdalud in Tablettenform zur Verfügung (siehe Fachinformation Sirdalud 2 mg Tabletten). Tizanidin ist bei Patienten mit deutlich eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Anwendung bei Kindern:

Da keine ausreichenden Erfahrungen über die Anwendung von Sirdalud in dieser Patientengruppe vorliegen, sollte die Anwendung bei Kindern unterbleiben.

Anwendung bei älteren Patienten:

Die Erfahrungen über die Anwendung von Sirdalud bei älteren Patienten sind begrenzt. Pharmakokinetische Daten deuten darauf hin, dass bei manchen dieser Patienten die renale Clearance signifikant verringert sein kann. Deshalb sollte Sirdalud bei älteren Patienten mit Vorsicht angewendet werden.

4.3 Gegenanzeigen

- bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff und/oder einen der sonstigen Bestandteile,
- schwere Nieren- und /oder Leberinsuffizienz (s. Abs. 5.2 "Pharmakokinetische Eigenschaften")
- Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit starken CYP2A2-Hemmern wie Fluvoxamin oder Ciprofloxacin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5. „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln“ und Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“)
- Da ausreichende Erfahrungen bei Säuglingen und Kindern bisher nicht vorliegen, sollte Sirdalud diesen Patienten nicht gegeben werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

CYP-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit CYP1A2-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen“ und Abschnitt 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln“).

Blutdruckabfall

Während der Behandlung mit Tizanidin kann es zu einem Abfall des Blutdrucks kommen (siehe Abs. 4.8 "Nebenwirkungen", auch als Folge von Wechselwirkungen mit CYP1A2-Hemmern und/oder Blutdrucksenkern (siehe Abs. 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln...“). Schwerwiegende Anzeichen für Blutdruckabfall wie Verlust des Bewußtseins und Kreislaufkollaps wurden ebenfalls beobachtet.

Absetz-Syndrom

Nach plötzlichem Absetzen von Tizanidin wurden eine „Rebound“- Hypertonie und Tachykardie beobachtet; dies trat bei chronischer Anwendung und/oder hohen Tagesdosen auf und/oder bei gleichzeitiger Anwendung von Blutdrucksenkern. In ausgeprägten Fällen könnte eine „Rebound“-Hypertonie zu einem zerebrovaskulären Zwischenfall führen. Tizanidin sollte nicht plötzlich, sondern ausschleichend abgesetzt werden (siehe Abs. 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln...“ und Abs. 4.8 „Nebenwirkungen“).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit Herz-Kreislaufinsuffizienz (besonders bei Bradykardie und Hypotonie), Koronarinsuffizienz, sowie auch bei Patienten mit Leber- und Nierenfunktionsstörungen ist Vorsicht geboten. Über Leberfunktionsstörungen im Rahmen einer Sirdalud-Therapie wurde berichtet, selten jedoch bei Dosierungen unter 12 mg/Tag.

Daher wird empfohlen, Leberfunktionstests durchzuführen, und zwar monatlich während der ersten 4 Behandlungsmonate bei jenen Patienten, die Dosierungen ≥ 12 mg/Tag erhalten und bei jenen Patienten, die eine klinische Symptomatik entwickeln, die auf eine Leberfunktionsstörung hindeutet (Nausea, Anorexie oder Müdigkeit).

Sollten sich nach 4 - 6 Wochen die erhöhten Werte der Serumtransaminasen nicht zurückbilden, ist von einer weiteren Behandlung mit Sirdalud abzusehen.

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 25 ml/min) wird empfohlen, die Behandlung mit 1 mal täglich 2mg zu beginnen: Dosissteigerungen sollten entsprechend der Verträglichkeit und Wirksamkeit in kleinen Schritten erfolgen. Wenn es zu keiner Verbesserung der Wirksamkeit kommt, sollte die Anfangsdosis pro Tag gesteigert werden, bevor die Einnahmehäufigkeit erhöht wird.

Bei Langzeittherapie, vor allem bei höherer Dosierung, sind regelmäßige Blutbild- und Nierenfunktionsuntersuchungen sowie EKG-Untersuchungen erforderlich. Eine anhaltende Muskelschwäche kann ein Absetzen von Sirdalud erforderlich machen.

Patienten mit Epilepsie darf Sirdalud verordnet werden, wenn sie optimal auf Antikonvulsiva-Therapie eingestellt sind.

Saccharose-Hinweis: Sirdalud MR-Kapseln enthalten Saccharose. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-/Galactose-Intoleranz, einer Glucose-Galactose Malabsorption oder einer Sucrase-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneistoffen, von denen bekannt ist, dass sie die Aktivität von CYP1A2 hemmen, kann zum Anstieg der Serumspiegel von Tizanidin führen (siehe Abs. 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“). Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit Fluvoxamin oder Ciprofloxacin, zwei starken CYP4501A2-Hemmern beim Menschen ist kontraindiziert. Die gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit Fluvoxamin oder Ciprofloxacin führte zu einem Anstieg der AUC von Tizanidin um das 33-Fache bzw. das 10-Fache (siehe Abs 4.3 „Gegenanzeigen“). Dies kann zu einer klinisch signifikanten und verlängerten Hypotonie führen, zusammen mit Schläfrigkeit, Schwindel und einer Abnahme der Psychomotorik (siehe Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“). Eine gleichzeitige Anwendung von Tizanidin mit anderen CYP1A2-Hemmern wie z.B. einigen Antiarrhythmika (Amiodaron, Mexiletin, Propafenon), Cimetidin, einigen Fluorchinolonen (Enoxacin, Pefloxacin, Norfloxacin), Rofecoxib, oralen Kontrazeptiva und Ticlopidin wird nicht empfohlen (siehe Abs. 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“).

Die erhöhten Serumspiegel von Tizanidin können zu den Symptomen einer Überdosierung führen, wie z.B. QT-Verlängerung (siehe auch Abs. 4.9 „Überdosierung“).

Blutdrucksenker

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Antihypertensiva, inklusive Diuretika, kann Tizanidin gelegentlich zu Blutdruckabfall (siehe Abs. 4.4“ Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen....“) und Bradykardie führen. Bei einigen Patienten wurden nach plötzlichem Absetzen von Tizanidin eine „Rebound“-Hypertonie und Tachykardie beobachtet, wenn gleichzeitig blutdrucksenkende Arzneimittel angewendet wurden. In außergewöhnlichen Fällen kann eine „Rebound“-Hypertonie zu einem zerebrovaskulären Zwischenfall führen (siehe

Abs. 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen.“ und Abs. 4.8 „Nebenwirkungen“).

Orale Kontrazeptiva

Pharmakokinetische Daten nach Einzel- und Mehrfachdosen von Tizanidin deuteten darauf hin, dass die Clearance von Tizanidin bei Frauen, die gleichzeitig orale Kontrazeptiva einnahmen, um ungefähr 50 % reduziert war. Über klinisch signifikante Wechselwirkungen wurde in klinischen Studien nicht berichtet. Eine Dosisanpassung ist bei Patientinnen, die die Antibabypille einnehmen, in Betracht zu ziehen.

Andere

Sedativa inklusive Alkohol können die sedative Wirkung von Sirdalud verstärken.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl es über einen großen Dosisbereich keine Hinweise auf teratogene Wirkungen gibt, sollte Sirdalud in der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Die Anwendung in der Stillzeit soll unterbleiben.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und zum Bedienen von Maschinen

Patienten, die Schläfrigkeit, Benommenheit oder Anzeichen für einen Blutdruckabfall entwickeln, sollten Aktivitäten, die eine hohe Aufmerksamkeit erfordern, wie z.B. Autofahren oder das Bedienen von Maschinen, vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (Tabelle 1) werden nach Ihrer Häufigkeit angeführt, beginnend mit den häufigsten Nebenwirkungen. Es werden dabei folgende Häufigkeitsangaben verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$) einschließlich gemeldeter Einzelfälle. Innerhalb jeder einzelnen Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad gereiht.

Tabelle 1

Psychiatrische Erkrankungen

Selten: Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Schlafstörung

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schläfrigkeit, Schwindel

Herzerkrankungen

Häufig: Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Häufig: Hypotonie

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Häufig: Mundtrockenheit

Selten: Nausea, Magen-Darm-Beschwerden

Erkrankungen der Leber und Gallenblase

Sehr selten: Hepatitis, Leberversagen

Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen

Selten: Muskelschwäche

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig:	Müdigkeit
Untersuchungen	
Häufig:	Blutdruckabfall
Selten:	Erhöhung der Serum-Transaminasen

Bei Anwendung niedriger Dosen, wie sie zur Behandlung schmerzhafter Muskelspasmen empfohlen werden, wurden Schläfrigkeit, Müdigkeit, Schwindel, Mundtrockenheit, Blutdruckabfall, Nausea, Magen-Darm-Beschwerden, wie Diarrhoe und Obstipation, und Erhöhung der Serum-Transaminasen beschrieben. Diese Nebenwirkungen waren im Allgemeinen leichter Art und vorübergehend.

Bei höheren Dosen, wie sie zur Behandlung der Spastizität empfohlen werden, treten die für niedrigere Dosen beschriebenen Nebenwirkungen häufiger und mit höherer Intensität auf, sind jedoch selten so schwerwiegend, dass ein Therapieabbruch erforderlich wird. Zusätzlich können die folgenden Nebenwirkungen auftreten: Hypotonie, Bradykardie, Muskelschwäche, Schlaflosigkeit, Schlafstörung, Halluzinationen, Hepatitis.

Außerdem können Akkommodationsstörungen, Ataxie, Verwirrheitszustände, Angstzustände, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit und Hautausschläge auftreten.

Absetz-Syndrom

Nach plötzlichem Absetzen von Tizanidin wurden eine „Rebound“-Hypertonie und Tachykardie beobachtet, wenn Tizanidin chronisch und/oder in hohen Tagesdosen angewendet wurde und/oder gleichzeitig mit Blutdrucksenkern angewendet wurde. In außergewöhnlichen Fällen kann eine „Rebound“-Hypertonie zu einem zerebrovaskulären Zwischenfall führen (siehe Abs. 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen..“ und Abs. 4.5 „Wechselwirkungen...“)

4.9 Überdosierung

Die klinische Erfahrung ist beschränkt. Bei einem Erwachsenen, der 400 mg Sirdalud einnahm, erfolgte die Genesung komplikationslos.

Symptome: Nausea, Erbrechen, Blutdruckabfall, QT-Verlängerung, Schwindel, Miosis, Atemnot, Koma, Unruhe, Schläfrigkeit.

Behandlung: Es empfiehlt sich, das eingenommene Medikament durch wiederholte Verabreichung von hohen Dosen Aktivkohle auszuschleiden. Eine forcierte Diurese soll die Elimination von Sirdalud beschleunigen. Die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Muskelrelaxantien, andere zentral wirksame Substanzen
ATC-Code: M03BX02

Tizanidin ist ein zentral wirksames Skelettmuskelrelaxans mit Hauptangriffspunkt im Rückenmark. Es hemmt vorwiegend die für den übermäßigen Muskeltonus verantwortlichen polysynaptischen Mechanismen, indem es die Freisetzung von excitatorischen Aminosäuren aus den Interneuronen reduziert. Der Wirkstoff hat keinen Einfluss auf die neuromuskuläre Transmission.

Tizanidin ist sowohl gegen chronische Spastizität spinaler und cerebraler Genese als auch gegen akute schmerzhafte Muskelspasmen wirksam. Es reduziert den Widerstand gegen passive Bewegungen, lindert Spasmen und Klonus und verbessert die willkürliche Muskelkraft.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Absorption

Die protrahierte Tizanidin-Freigabe aus den Kapseln (MR = Modified Release) bewirkt ein gleichmäßiges pharmakokinetisches Profil, weil hohe Anfangskonzentrationen im Plasma vermieden werden. Das pharmakokinetische Profil wird durch gleichzeitige Nahrungsaufnahme nicht beeinflusst.

Verteilung

Die maximalen Plasmaspiegel unter "Steady-state"-Bedingungen werden in 5 - 6 Stunden erreicht. Die therapeutischen Plasmaspiegel bleiben über 24 Stunden lang erhalten.

Biotransformation

Die Substanz wird vorwiegend in der Leber metabolisiert. Tizanidin wird in vitro hauptsächlich durch Cytochrom P 450 1A2 metabolisiert. Die Metaboliten sind praktisch inaktiv.

Elimination

Die Metaboliten werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden (70 %). Die unveränderte Substanz wird nur in geringen Mengen (ca. 2,7 %) renal ausgeschieden. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit der unveränderten Substanz liegt bei 3-5 Std.

Besonderheiten bei speziellen Patientengruppen

Nach Einnahme von 4 mg Tizanidin waren bei Patienten mit Niereninsuffizienz die maximalen Plasmaspiegel doppelt so hoch wie bei gesunden Freiwilligen und die terminale Halbwertszeit verlängerte sich auf ungefähr 14 Stunden, was zu einer wesentlich breiteren AUC führte (siehe "Dosierung").

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden an Tieren nur in Dosen, die deutlich über den maximalen humantherapeutischen Dosen lagen, beobachtet. Diese präklinischen Effekte sind für den klinischen Gebrauch wenig relevant.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Saccharose
Ethylcellulose
Schellack
Talkum
Maisstärke
Titandioxid (E171)
Gelatine
Eisenoxid schwarz (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen (PVC/PVDC/Aluminium), Umkarton aus Papier
Packungen mit 10 Stück oder 30 Stück

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen
Sirdalud MR muss außerhalb der Reich- und Sichtweite von Kindern aufbewahrt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Novartis Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

1-19584

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

09.01.1992/05.05.2006

10. STAND DER INFORMATION

03/2008

VERSCHREIBUNGSPFLICHT / APOTHEKENPFLICHT

Rp, apothekenpflichtig